

Metody ograniczania powiększania się ogniska krwotocznego u chorych z samoistnym krwotokiem śródmózgowym

Thorsten Steiner, MD, PhD, MME, Julian Bösel, MD

The Department of Neurology,
University of Heidelberg,
Heidelberg, Niemcy

Adres do korespondencji:
Thorsten Steiner, MD, PhD, MME
Department of Neurology,
University of Heidelberg,
Germany, Im Neuenheimer Feld
400, 69120 Heidelberg, Germany

e-mail: thorsten_steiner@
med.uni-heidelberg.de

Stroke 2010; 41: 402-409

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (4): 28-37

CEL: U pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym często we wczesnym okresie choroby dochodzi do powiększania się ogniska krwotocznego, co w konsekwencji może prowadzić do pogorszenia stanu funkcjonalnego lub śmierci chorego. Celem tego przeglądu jest podsumowanie aktualnych, opartych na dotychczas zebranych dowodach i doświadczeniu, opcji postępowania, mających na celu zapobieganie lub ograniczenie tego powikłania.

METODY: Wykorzystując bazę Medline i dodatkowe, związane z tym tematem artykuły, dokonano przeglądu piśmiennictwa, obejmującego ostatnie 10 lat, dotyczącego prób ograniczenia powiększania samoistnego krwotoku śródmózgowego. W oparciu o uzyskane dowody, aktualne wytyczne i własną praktykę kliniczną, autorzy tego opracowania zebrali zarówno zgodne, jak i niezgodne dane. Były one podzielone w zależności od sposobu postępowania chirurgicznego bądź zachowawczego, omawiane i oceniane pod względem spodziewanych korzyści, potencjalnego ryzyka i wartości praktycznej. Na końcu, przedstawiono w zarysie obiecujące propozycje na przyszłość.

WYNIKI: Mimo ograniczonej liczby zgodnych dowodów, wyniki niektórych ważnych badań dostarczyły danych na temat czynników ryzyka ekspansji samoistnego krwiaka śródmózgowego, wskazując metody leczenia ukierunkowanego na te właśnie czynniki. Prowadzone duże badania rzuciły światło na cztery główne elementy postępowania, mającego na celu zapobieganie narastaniu zmian krwotocznych: leczenie chirurgiczne krwiaka, redukcja ciśnienia tętniczego krwi, leczenie koagulopatii i zaburzeń krzepnięcia spowodowanych stosowaniem leków przeciwkrzepliwych, stosowanie środków hemostatycznych. Wyniki były w większości rozczarowujące, ale pozwoliły na zrozumienie aspektów nowych badań. Przyszłe strategie postępowania obejmują połączenie leczenia chirurgicznego i zachowawczego oraz zastosowanie środków neuroprotektyjnych.

PODSUMOWANIE: Ograniczenie krwotoku śródmózgowego we wczesnym okresie choroby jest niezwykle ważne, ponieważ wtórne narastanie objętości krwiaka prowadzi do pogorszenia przebiegu choroby i zgonu. Chociaż istnieje kilka wskazań do leczenia neurochirurgicznego, wyniki leczenia nieoperacyjnego, takiego jak redukcja ciśnienia krwi i normalizacja parametrów krzepnięcia, wydają się korzystne. Rutynowe stosowanie czynników krzepnięcia, poza przypadkami samoistnego krwotoku śródmózgowego spowodowanego stosowaniem doustnych leków przeciwkrzepliwych, nie może być obecnie rekomendowane. To samo dotyczy przyszłych metod leczenia, jak połączenie metod chirurgicznych i leczenia zachowawczego oraz leczenia neuroprotektyjnego.

SŁOWA KLUCZOWE: ekspansja krwiaka, powiększanie się krwiaka śródmózgowego, krwotok śródmózgowy, nawrót krwawienia, końcowy wynik leczenia

Samoistny krwotok śródmózgowy (spontaneous intracerebral hemorrhage, SICH) stanowi około 15% wszystkich przypadków udaru mózgu i chociaż śmiertelność z nim związana zmniejszyła się w ciągu ostatnich 10 lat, nadal wynosi ona około 20-30% w okresie 3 miesięcy. Objętość ogniska krwotocznego na początku choroby, dalsze jego powiększanie się i przebiecie do układu komorowego okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi niekorzystnego przebiegu choroby,^{1,2} a powiększanie się rozmiaru krwiaka (definiowane przez Brott i wsp., patrz dalej) było również czynnikiem ryzyka wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego.³ Obserwacje te wskazują, że wczesne powiększanie się krwotoku ma istotne znaczenie kliniczne. Wzrost objętości krwiaka jest częstym powikłaniem samoistnego krwawienia śródmózgowego, obserwowanym w ponad 70% przypadków i definiowanym jako jakiegokolwiek wzrost objętości tkankowej lub przebiecie do układu komorowego. Brott i wsp. wykazali, że w większości przypadków, to jest w 26%, do powiększenia się ogniska krwotocznego (definiowanego jako wzrost >33% objętości krwiaka stwierdzonej w badaniu tomografii komputerowej w chwili przyjęcia chorego do szpitala) dochodzi w ciągu 4 godzin od wystąpienia objawów choroby, podczas gdy w kolejnych 12% przypadków do narastania krwotoku dochodzi w ciągu następnych 21 godzin. Obserwacje te sugerują, że do powikłania tego dochodzi we wczesnym okresie choroby i w celu jego wykrycia konieczne jest wykonywanie na tym etapie kontrolnych badań tomograficznych. Opinie te potwierdzają wyniki innych badań prospektywnych, które wykazały rzadsze narastanie zmian krwotocznych w późniejszym okresie choroby (tab. 1). Choć w badaniach tych stosowano tę samą definicję powiększenia się ogniska krwotocznego, różniły się one jednak w kilku punktach, na przykład pod względem okna czasowego włączenia do badania, czasu wykonywania kontrolnego badania TK, wielkości próby i sposobu obniżania ciśnienia krwi.³⁻⁷

Patofizjologia wczesnego rozprzestrzeniania się ogniska krwotocznego nie jest dobrze poznana. Nie jest jasne, czy jest ono skutkiem podkrwawiania, nawrotu krwawienia, czy też obu tych zjawisk jednocześnie. Badano kilka mechanizmów uszkodzenia mózgu w przebiegu samoistnego krwotoku śród-

mózgowego (zobacz Xi⁸), ale większość z nich rozwija się zbyt późno, aby odpowiadać za wczesne narastanie ogniska krwotocznego. Oprócz uszkodzenia podtrzymującej i ochronnej tkanki, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, niedotlenienie i zaburzenia funkcji mitochondriów w obszarze otaczającym ognisko krwotocznego,⁹ szkodliwe czynniki krążące we krwi czy obrzęk okołogniskowy,¹⁰ mogą mieć wpływ na naczynia i funkcjonowanie bariery krew-mózg. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i z udziałem ludzi sugerują związek pomiędzy aktywacją stanu zapalnego (podwyższone stężenie interleukiny 6, czynnika martwicy nowotworu TNF- α) a niszczeniem składników błony podstawnej, będących elementem bariery krew-mózg (np. fibronektyny), przez metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej i powiększaniem się rozmiaru krwiaka u chorych z samoistnym krwotokiem śródmózgowym.^{3,11-13} Ponadto nawrót krwawienia lub jego utrzymywanie się krwawienie może być wynikiem zaburzeń krzepnięcia lub stosowaniem leków przeciwkrzepliwych.¹⁴⁻¹⁶ Niewykluczony jest wpływ zaburzeń autoregulacji i niekontrolowanego ciśnienia perfuzji w przypadku nadciśnienia tętniczego, jako wiodącego elementu związanego z dalszym krwawieniem, ale dane na ten temat są sprzeczne.

Terminologia i definicja powiększania się ogniska krwotocznego

Terminy związane ze zjawiskiem powiększania się krwiaka u pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym nie były w piśmiennictwie stosowane jednolicie. Obejmowały one m.in. takie określenia, jak: wzrost, powiększenie, rozszerzenie, rozprzestrzenienie się, ponowne krwawienie. Dlatego autorzy tej pracy definiują ekspansję krwiaka (hematoma expansion, HE) jako wszystkie formy rozprzestrzeniania się pierwotnego ogniska krwotocznego, w tym wzrost objętości tkanki śródmiąższowej, zajęcie komórek mózgu (niekoniecznie związane ze zmianą objętości tkanki śródmiąższowej), przemieszczenie lub ponowne krwawienie w obrębie przedziałów wewnątrzczaszkowych (takich jak przestrzeń podpajęczynów-

TABELA 1. POWIĘKSZANIE SIĘ OGNISKA KRWOTOCZNEGO U CHORYCH Z SAMOISTNYM KRWOTOKIEM ŚRÓDMÓZGOWYM

Autor	Brott ⁴	Brott ⁴	Leira ³	Mayer ⁵	Anderson ⁶
Akronim badania	GCNKSS	GCNKSS		ICH-FVII faza 2b	INTERACT*
Rok publikacji	1997	1997	2004	2005	2008
Liczba pacjentów	103	103	266	120	200
Planowane okno czasowe włączenia, godziny	3	3	6±3	3	6
Średni czas wykonania pierwszego badania TK, SD, godziny	1,5, 0,5	1,5, 0,5	6,1, 3	2, 0,5	3, 0,5
Drugie badanie TK w godzinie	4	24	48	24	24
Definicja progresji krwiaka	>33%	>33%	>33%	>33%	<33% lub 12,5 ml
Odsetek pacjentów z progresją krwiaka	26	38	27	32	23

*Grupa badawcza: terapia według wytycznych (National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study). GCNKSS – The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study.

kowa), sąsiadujących z miejscem pierwotnego krwotoku. Autorzy nie uwzględnili jednak w definicji rozwoju obrzęku wokół ogniska krwotocznego, chociaż zjawisko to może odgrywać rolę w patofizjologii powiększania się krwiaka. Wczesną ekspansję ogniska krwotocznego zdefiniowano jako następującą w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia samoistnego krwotoku śródmózgowego, co stanowi większość wszystkich przypadków narastania krwiaka. W końcu określono metody ograniczenia ekspansji krwotoku jako wszystkie czynności mające na celu zapobieżenie rozprzestrzenianiu się krwiaka lub jego ograniczenie. Nie obejmują one leczenia jego następstw, takich jak obniżanie ciśnienia śródczaszkowego, ewakuacja krwiaka, które mają na celu jedynie zmniejszenie jego objętości czy oczyszczenie komór mózgowych.

Definicje te są stosowane w dalszych częściach tego artykułu. Niniejszy przegląd skupia się na zapobieganiu skutkom wczesnej ekspansji ogniska krwotocznego lub ich łagodzeniu, a nie na konsekwencjach i powikłaniach krwotoku występujących powyżej 24 godzin, chociaż mają one istotny wpływ na rokowanie. W doniesieniu podsumowano czynniki ryzyka ekspansji ogniska krwotocznego, przedstawiono aktualną wiedzę na temat chirurgicznych i zachowawczych sposobów postępowania w przypadku jej wystąpienia oraz zarys przyszłych strategii terapeutycznych.

Ryzyko wczesnej ekspansji ogniska krwotocznego u chorych z samoistnym krwotokiem śródmózgowym

Wyniki kilku mniejszych i większych badań oceniających czynniki predykcyjne progresji ogniska krwotocznego dostarczyły różnych, zarówno zgodnych, jak i sprzecznych danych na temat niektórych parametrów.^{4,17-20} W jednym z badań Broderick i wsp. wykazali, że czynniki predykcyjne ekspansji krwiaka mogą się różnić, jeżeli nie stosuje się jednakowych metod oceny zmiany objętości ogniska krwotocznego.²¹ Dlatego w niniejszym doniesieniu podsumowano dane na temat tylko tych czynników, które zostały ocenione na podstawie badań prospektywnych lub randomizowanych badań kontrolowanych z analizą post hoc, w których stosowano podobne definicje ekspansji ogniska krwotocznego, jako zdychotomizowany punkt końcowy, obejmujący powiększenie się rozmiarów krwiaka o ponad 33% w porównaniu z wartością wyjściową, stwierdzoną w chwili przyjęcia chorego do szpitala lub nie (tab. 2). Tabela 2 przedstawia różne czynniki progresji krwawienia i odzwierciedla aktualne, najsilniejsze dowody pochodzące z porównywalnych badań. Warto zauważyć, że żaden z tych czynników predykcyjnych nie

TABELA 2. ZWERYFIKOWANE LUB NIEZWERYFIKOWANE CZYNNIKI PREDYKCYJNE POWIĘKSZANIA SIĘ OGNISKA KRWOTOCZNEGO U CHORYCH Z SAMOISTNYM KRWOTOKIEM ŚRÓDMÓZGOWYM

Autor	Silva ¹¹	Leira ³	Delgado ²²	Broderick ²¹	Wada ⁶¹	Sorimachi ²³	Anderson ⁶	Sansing ⁷	Barras ⁶²	Naidech ¹⁴
Akronim badania	–	–	–	ICH-FVII faza 2b (post hoc)	–	–	INTERACT	CHANT (post hoc)	ICH-FVII-2b (post hoc)	–
Rok publikacji	2005	2004	2006	2007	2007	2007	2008	2009	2009	2009
Liczba pacjentów	183	266	24†	399	39	188	405	268	90	25†
Definicja progresji krwiaka w porównaniu do z objętością wyjściową	>33%	>33%	>33%	>33% lub >12,5 ml*	>33% lub >6 ml	>20%	>33% lub >12,5 ml	>33%	>33%	Ciągła
Pierwsze badanie TK do godziny	12	12	3	3	3	3	6	6	3	6
Drugie badanie TK w ciągu godzin	48±6	48±6	72	24	24 do 48	48	24	72	24	40,9 [28,2-60]
Dane demograficzne										
Wiek	Nie	–	–	Nie	–	–	–	–	–	–
Płeć	Nie	–	–	Nie	–	–	–	–	–	–
Rasa	–	–	–	Nie	–	–	–	–	–	–
Masa ciała	–	–	–	Nie	–	–	–	–	–	–
Wywiad chorobowy	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Wywiad dotyczący nadciśnienia	–	–	–	Nie	–	–	–	–	–	–
Terapia dodatkowa										
Leczenie przeciwpłytkowe	Nie	–	–	Nie	–	–	–	Nie	–	–

TABELA 2 CD. ZWERYFIKOWANE LUB NIEZWERYFIKOWANE CZYNNIKI PREDYKCYJNE POWIĘKSZANIA SIĘ OGNISKA KRWOTOCZNEGO U CHORYCH Z SAMOISTNYM KRWOTOKIEM ŚRÓDMÓZGOWYM

Autor	Silva ¹¹	Leira ³	Delgado ²²	Broderick ²¹	Wada ⁶¹	Sorimachi ²³	Anderson ⁶	Sansing ⁷	Barras ⁶²	Naidech ¹⁴
Kryteria neuroradiologiczne										
Objętość krwiaka śródmózgowego przy przyjęciu do szpitala	-	-	-	Tak	-	-	-	-	-	-
Objętość obwodowej strefy hipotensyjnej	Nie	-	-	Nie	-	-	-	-	-	-
Wielkość krwotoku dokomorowego w pierwszym badaniu TK	-	-	-	Tak	-	-	-	-	-	-
Wielkość krwotoku dokomorowego w badaniu TK wykonanym w dowolnym czasie	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spot sign	-	-	-	-	Tak	-	-	-	-	-
Kształt	-	-	-	-	-	-	-	-	Nie	-
Heterogenność gęstości obrazu	-	-	-	-	-	-	-	-	Tak	-
Kryteria kliniczne										
Wczesne pogorszenie stanu neurologicznego	-	Tak	-	-	-	-	-	-	-	-
Stan kliniczny przy przyjęciu	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Parametry laboratoryjne										
Stężenie glukozy we krwi	-	-	-	Nie	-	-	-	-	-	-
Stężenie cholesterolu w surowicy	-	-	-	Nie	-	-	-	-	-	-
Stężenie kreatyniny w surowicy	-	-	-	Nie	-	-	-	-	-	-
Stężenie D-dimeru	Nie	-	Tak‡	-	-	-	-	-	-	-
Obniżona aktywność płytek krwi (<550 ARU)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Tak‡
Markery stanu zapalnego										
Leukocyty >11x1000/mm ³	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liczba płytek, x100/mm ³	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stężenie fibrynogenu, mg/dl	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stężenie interleukiny 6 >24 pg/ml	Tak	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stężenie czynnika martwicy nowotworu α >20 pg/ml	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stężenie metaloproteinazy 9 >140 ng/ml	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stężenie cFN >6 μg/ml	Tak	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Czas										
Początek do pierwszego badania TK	-	-	-	Tak	-	-	-	-	-	-
Początek do włączenia	Nie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Leczenie										
Leczenie za pomocą rFVIIa	-	-	-	Nie	-	-	-	-	-	-
Zmniejszenie ciśnienia krwi	-	-	-	-	-	-	Tak	-	-	-

* Odnosi się do tabeli 1 i definicji kategoriowej zmiany. Czynniki mogły być uznane za korzystne lub niekorzystne w odniesieniu do innych definicji progresji w badaniu Brodericka.

† Tylko pacjenci z pierwszym pomiarem objętości krwiaka śródmózgowego w ciągu 6 godzin.

‡ Podgrupa pacjentów wstępnie wybranych do badania, u których badanie TK wykonano w ciągu 3 godzin.

ARU – jednostka aktywności kwasu acetylosalicylowego (aspiryn activity units), cFN -fibronektyna komórkowa (cellular fibronectin).

miał wartości dodatniej w więcej niż jednym badaniu. Czynniki predykcyjne niezaaprobowane bądź niepotwierdzone w badaniach prospektywnych odnoszą się zarówno do pacjentów, jak i elementów leczenia (objętość krwiaka, zajęcie układu komorowego, wczesne pogorszenie stanu neurologicznego, leczenie z użyciem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa, łagodne leczenie nadciśnienia tętniczego), cech radiologicznych (krótszy odstęp między początkiem choroby a wykonaniem pierwszego badania TK, heterogenność gęstości krwiaka w badaniu tomograficznym wykonanym przy przyjęciu pacjenta do szpitala, obecność punktowych wzmacniających się ognisk [spot sign] w badaniu angiografii TK) i parametrów laboratoryjnych (zmniejszona aktywność płytek krwi, podwyższone stężenie interleukiny 6 i fibronektyny komórkowej). Sprzeczne wyniki obserwowano w przypadku podwyższonego stężenia D-dimerów we krwi^{14,17,22} i wcześniejszego stosowania preparatów płytek krwi.^{10,14,24} Ten ostatni element został opisany jako czynnik ryzyka powiększenia się ogniska krwotocznego u 188 pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym leczonych w ciągu 24 godzin kwasem trapeksamowym i lekami przeciwnadciśnieniowymi, dokładny czas wykonania badania tomograficznego nie był jednak określony w tych badaniach.²³ Ponadto wyniki dodatkowego badania retrospektywnego wykazały, że również wynacznienie środka kontrastowego w badaniu angiografii TK wykonanym w chwili przyjęcia pacjenta do szpitala (spot sign) stanowi czynnik predykcyjny ekspansji ogniska krwotocznego,²⁴ rozszerzony ostatnio w formie proponowanej punktacji (spot sign score)²⁵ i aktualnie będący przedmiotem dalszej oceny przez autorów doniesienia i innych badaczy.²⁶ Podsumowując, należy podkreślić, że wiele badań oceniających czynniki predykcyjne różni się w tak ważnych aspektach, jak czas wykonania pierwszego badania tomograficznego, okres obserwacji i definicje progresji ogniska krwotocznego. Dlatego konieczna jest dalsza systematyczna i porównawcza ocena przydatności tych czynników, ponieważ mogłaby ona zapobiec opóźnieniu wdrożenia odpowiedniej terapii, a także wpływać na ocenę rokowania lub podejmowanie decyzji o przerwaniu leczenia.

Metody terapeutyczne mające na celu ograniczenie ekspansji ogniska krwotocznego

Metody terapeutyczne mające na celu ograniczenie ekspansji ogniska krwotocznego można podzielić na chirurgiczne i niechirurgiczne, przy czym obie te opcje uzupełniają się nawzajem.

POSTĘPOWANIE CHIRURGICZNE

W odniesieniu do ograniczenia rozprzestrzeniania się ogniska krwotocznego, cele interwencji chirurgicznej są następujące: usunięcie źródła krwotoku, zatamowanie krwawienia i eliminacja skutków działania produktów rozpadu krwi. Wy-

konanie jedynie zabiegu usunięcia krwi przez otwartą kraniotomię lub aspirację stereotaktyczną, czyli redukcja masy krwiaka, nie może być traktowana jako metoda ograniczenia ekspansji krwotoku. Chociaż można argumentować, że usunięcie krwi prowadzi do eliminacji szkodliwych czynników nasilających dalsze krwawienie, bądź umożliwia dostęp do źródła krwawienia, aspekty te nie były poddane ocenie i analizowane w większości przeprowadzonych do tej pory badań dotyczących chirurgicznego leczenia krwotoku śródmózgowego. Kolejnym problemem jest fakt, że w większości badań dotyczących leczenia chirurgicznego nie identyfikuje się wczesnej ekspansji krwotoku bądź też nie włącza się wystarczająco wcześnie odpowiedniej liczby pacjentów, aby można było wyciągnąć wnioski na temat ograniczenia rozprzestrzeniania się krwiaka zgodnie z definicjami przyjętymi przez autorów. Morgenstern i wsp. przeprowadzili dwa małe badania, mające na celu ustalenie właściwego czasu przeprowadzenia zabiegu interwencyjnego. Pierwsze badanie wykazało lepsze wyniki leczenia u tych pacjentów, którzy byli operowani w ciągu 12 godzin od początku choroby.²⁷ Jednak w kolejnym badaniu, z 4-godzinnym oknem czasowym, stwierdzono wyższą śmiertelność chorych spowodowaną większą częstością nawrotu krwawienia.²⁸ Nie jest jednak jasne, czy na wyniki te wpływała wczesna ekspansja ogniska krwotocznego. Zmniejszenie ciśnienia tkanki pełniącej w tym wczesnym stadium choroby rolę tamponu, może powodować nawrót krwawienia. Dlatego niektórzy autorzy jako obiecującą alternatywę rozważają połączenie we wczesnym okresie choroby leczenia hemostatycznego z leczeniem chirurgicznym.²⁹ Wyniki badania Surgical Trial in IntraCerebral Hemorrhage (STICH), aktualnie największego prospektywnego badania dotyczącego chirurgicznego leczenia samoistnego krwotoku śródmózgowego, w którym nie wykazano korzystnych wyników końcowych leczenia operacyjnego, przewyższających skuteczność postępowania zachowawczego, nie mogą być odnoszone do kwestii ograniczania wczesnej ekspansji krwawienia. Przy oknie czasowym wynoszącym 96 godzin, średni czas od wystąpienia udaru do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u badanych wynosił 30 godzin, czyli przekraczał okres, w którym w większości przypadków dochodzi do ekspansji ogniska krwotocznego. Co więcej, w badaniu tym nie oceniano szczególnie narastania krwotoku, a leczenie chirurgiczne (w 75% przypadków metodą kraniotomii) ukierunkowane było głównie na zmniejszenie efektu masy i ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Ze względu na podobne okno czasowe, kolejne badanie STICH-II z udziałem pacjentów z płatowym samoistnym krwotokiem śródmózgowym, nie obejmującym układu komorowego mózgu, prawdopodobnie również nie odpowie na pytanie o skuteczność leczenia chirurgicznego jako metody ograniczania ekspansji ogniska krwotocznego.³⁰ W odniesieniu do powiększania się krwiaka bardziej interesująca mogłaby być technika chirurgii endoskopowej, która zmniejszałaby ryzyko krwawienia jatrogennego we wczesnej, mniej stabilnej fazie choroby oraz połączenie koagulacji sączących naczyń z ewakuacją krwiaka. Niemniej jednak dane na ten

temat są bardzo ograniczone. Wyniki przeprowadzonego 20 lat temu małego prospektywnego badania randomizowanego z udziałem 100 pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym, porównującego skuteczność techniki endoskopowej i leczenia zachowawczego, wykazały lepsze wyniki końcowe i mniejszą śmiertelność u chorych leczonych endoskopowo w ciągu 48 godzin od zachorowania.³¹ Ostatnio, Cho i wsp. wprowadzili skalę punktową dla krwotoku do jąder podstawy i oszacowali jej wartość predykcyjną na podstawie oceny wyników leczenia metodą endoskopową lub zachowawczą u 226 pacjentów.³² Autorzy wywnioskowali, że średnia zmodyfikowana wartość punktowa u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym, wynosząca od 2 do 4 (oparta na punktacji w skali śpiączki Glasgow, objętości krwiaka śródmózgowego i obecności krwawienia dokomorowego lub wodogłowia) wskazuje na przewagę leczenia chirurgicznego techniką endoskopową pod względem poprawy funkcjonalnej czy redukcji śmiertelności. Niestety, ze względu na różnice dotyczące technik chirurgicznych, dokumentacji radiologicznej i czasu wdrażania leczenia we wspomnianych wyżej badaniach oceniających leczenie metodą chirurgiczną trudne, jeśli nie niemożliwe, jest wyciąganie jakichkolwiek wniosków na temat skuteczności ograniczania ekspansji ogniska krwotocznego. W rzeczywistości nie istnieją obecnie dowody, że samo leczenie chirurgiczne może ograniczyć narastanie krwiaka. Oczywiście w celu wyjaśnienia roli metod chirurgicznych w leczeniu samoistnego krwotoku śródmózgowego, konieczne jest przeprowadzenie badań ukierunkowanych bardziej indywidualnie, uwzględniających cechy charakterystyczne pacjentów i krwiaka. Na razie zabieg chirurgiczny mógłby być stosowany jako uzupełnienie leczenia zachowawczego, mającego na celu poprawę wskaźników przeżycia i zachowania samodzielności, dowody popierające to postępowanie nie są zbyt silne i dlatego nie można przedstawić ogólnych zaleceń dotyczących chirurgicznych metod zapobiegania ekspansji krwiaka.^{30,33}

LECZENIE ZACHOWAWCZE

Dwa główne czynniki patofizjologiczne związane z powiększaniem się ogniska krwotocznego ukierunkowały badaczy na potencjalne cele leczenia: 1) siła napędowa, czyli wysokie ciśnienie tętnicze krwi i 2) utrzymywanie się wycieku krwi, to znaczy zaburzenia krzepnięcia. Dlatego w przeprowadzonych badaniach klinicznych oceniano następujące metody postępowania zachowawczego: leczenie obniżające ciśnienie krwi, podawanie antagonistów leków przeciwkrzepliwych i stosowanie środków hemostatycznych.

WYNIKI LECZENIA HIPOTENSYJNEGO

Istniejąca od wielu lat teoria, że nadciśnienie tętnicze, a właściwie podwyższone ciśnienie skurczowe krwi (systolic blood pressure, SBP) jest ważną przyczyną ekspansji ogniska krwotocznego, skłoniła do przeprowadzenia kilku badań. Jednak, jak już wspomniano, dane na temat znaczenia nadciśnienia jako czynnika ryzyka nawrotu krwawienia były sprzeczne.^{1,2,4,34} Wyniki analizy retrospektywnej przeprowa-

dzonej przez Ohwaki i wsp., obejmującej 76 pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym, u których wykonano badanie tomografii komputerowej głowy w 1 i 16 godzinie (średnio) od zachorowania wykazały, że maksymalne ciśnienie skurczowe krwi jest niezależnym czynnikiem ryzyka związanym z ekspansją krwiaka, a wartość graniczna, mająca istotne znaczenie, wynosiła 150 mm Hg.³⁵ Mimo że badacze definiowali powiększenie się krwiaka jako wzrost jego objętości w drugim badaniu o $\geq 140\%$ lub $\geq 12,5 \text{ cm}^3$ w stosunku do wartości wyjściowej, definicja ograniczenia wczesnej ekspansji krwiaka jest skądinąd podobna do definicji autorów niniejszego doniesienia, a populacja pacjentów porównywalna z tą objętą w kolejno przedstawionych badaniach. W innym badaniu retrospektywnym wykazano, że wartość rozkurczowego ciśnienia krwi w ciągu pierwszych 24 godzin od zachorowania była elementem decydującym, a redukcja skurczowego ciśnienia o 15% (to jest SBP < 140 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe < 80 mm Hg) związana była z ograniczeniem ekspansji krwiaka, która jednak była definiowana jako „ostra”, jeżeli dochodziło do niej w ciągu 2 tygodni (!) od wystąpienia objawów choroby.³⁶

Ostatnio opublikowano wyniki największego randomizowanego badania INTERACT (INTensive blood pressure Reduction In Acute Cerebral hemorrhage Trial), w którym oceniano wpływ leczenia hipotensyjnego u 404 pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym i porównywano wyniki intensywnego (docelowe SBP ≤ 140 mm Hg) i opartego na dotychczasowych wytycznych (docelowe SBP ≤ 180 mm Hg) obniżania ciśnienia krwi w pierwszych 6 godzinach od zachorowania. Wyniki badania potwierdziły bezpieczeństwo takiego postępowania, jego wykonalność i tendencję do ograniczania ekspansji ogniska krwotocznego, nie wykazały jednak różnicy wyników końcowych leczenia w obydwu grupach pacjentów.⁶ Innym badaniem prospektywnym dotyczącym tego problemu jest badanie ATACH (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage), w którym 60 pacjentom ze zlokalizowanym nadnamiotowo, płatowym, samoistnym krwotokiem śródmózgowym i ciśnieniem skurczowym krwi > 170 mm Hg, w ciągu 6 godzin od zachorowania podawano dożylnie nikardypinę w celu osiągnięcia wartości ciśnienia krwi w następujących zakresach: (1) od 170 do 200 mm Hg ($n=18$), (2) od 140 do 170 mm Hg ($n=20$) i (3) od 110 do 140 mm Hg ($n=22$).³⁷ Faza I tego badania, w której próbowano określić właściwą dawkę leku, potwierdziła bezpieczeństwo i wykonalność tego sposobu postępowania. Autorzy oceniali również powiększanie się ogniska krwotocznego, określone na podstawie badania tomograficznego jako wzrost objętości krwiaka o $> 33\%$ w ciągu 24 godzin od zachorowania. Zjawisko to obserwowano u 33% badanych (z ciśnieniem krwi w zakresie 1), 15% (zakres 2) i 22% (zakres 3). Jednak badanie to nie było zaplanowane głównie pod kątem oceny ekspansji krwiaka i nie miało wystarczającej siły do analizy tego powikłania, natomiast w grupie pacjentów, u których osiągnięto zakres 3 wartości ciśnienia krwi stwierdzono istotną liczbę niepowodzeń terapii. Wszystkie te obserwacje znacznie utrudniają interpre-

tację danych na temat wpływu leczenia hipotensyjnego na ekspansję krwiaka. Autorzy stoją na stanowisku, że w połączeniu z wynikami badania INTERACT, ich obserwacje tworzą podstawę do przeprowadzenia większych badań randomizowanych, mających na celu porównanie intensywnego (docelowe SBP <140 mm Hg) i standardowego (docelowe SBP <180 mm Hg) leczenia hipotensyjnego za pomocą dożylnego podawania nikardypiny w ciągu 3 godzin od zachorowania. W mniejszym, prospektywnym badaniu kontrolowanym obejmującym 42 pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym³⁸ oceniano również możliwość intensywnej redukcji ciśnienia krwi poniżej wartości średniego ciśnienia tętniczego wynoszącej 110 mm Hg.

Mając na uwadze nieznaczny wpływ leków hipotensyjnych na ograniczenie powiększania się rozmiaru krwiaka w ogólnym słabym lub niejednoznacznym kontekście dowodów i uwzględniając fakt, że (1) autoregulacja krążenia mózgowego jest często zachowana w ostrej fazie (w przeciwieństwie do fazy podostrej³⁹) samoistnego krwotoku śródmózgowego oraz że (2) u pacjentów z nadciśnieniem intensywne leczenie hipotensyjne teoretycznie pociąga za sobą ryzyko niedokrwienia mózgu, wydaje się obecnie uzasadnione postępowanie według istniejących wytycznych i ostrożne obniżanie ciśnienia krwi.^{40,41}

SKUTECZNOŚĆ LECZENIA ODWRACAJĄCEGO DZIAŁANIE LEKÓW PRZECIWKRZEPOLIWYCH

Stosowanie doustnych antykoagulantów, takich jak warfaryna, stanowi raczej czynnik sprzyjający niż przyczynowy powikłań krwotocznych,¹⁶ związane jest nie tylko z większą zapadalnością na krwotok śródmózgowy,⁴² ale w 27-54% przypadków⁴³ również z powiększaniem ogniska krwotocznego po 24 godzinach od wystąpienia objawów, czyli po okresie, który zgodnie z definicją autorów odpowiada wczesnej ekspansji krwiaka. Obserwacje te mogłyby przynajmniej częściowo wyjaśniać istotny wzrost śmiertelności do 70% u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe.⁴³⁻⁴⁵ Ekspertki są zgodni co do tego, że działanie antykoagulantów powinno być w tych przypadkach szybko odwrócone, ale opinie na temat sposobu postępowania znacznie się różnią.¹⁵ Ogólnie przyjęta jest zasada odstawiania doustnych antagonistów witaminy K i suplementacja tej witaminy, ale samo to działanie nie jest wystarczające dla szybkiej normalizacji parametrów krzepnięcia.⁴⁶ Obecnie rozważa się możliwości oraz ocenia bezpieczeństwo i skuteczność stosowania skoncentrowanych czynników krzepnięcia zależnych od protrombiny (koncentrat kompleksu protrombiny) w porównaniu z nieskoncentrowanym „świeżo mrożonym osoczem” i pojedynczymi czynnikami krzepnięcia, jak rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (rFVIIa). Aktualne dane dotyczące tych kwestii są niespójne i jakiegokolwiek konkluzje na temat preferencji któregoś z czynników są przedwczesne. Ostatnio rozpoczęło się wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane INCH (International Normalized Ratio Normalization in Coumadin associated intracerebral Hemorrhage), mające na

celu porównanie skuteczności świeżo mrożonego osocza i koncentratu zespołu protrombiny oraz wyjaśnienie kwestii wczesnej normalizacji wskaźnika INR (<http://clinicaltrials.gov>). Obecnie można jedynie zalecić odstawianie warfaryny, podawanie pacjentom witaminy K i szybkie odwracanie działania przeciwkrzepliwego według jakiegokolwiek protokołu ustalonego w danym ośrodku.

Na temat krwotoku śródmózgowego związanego z leczeniem heparyną istnieją jedynie dane epidemiologiczne,⁴² które są niewystarczające do poparcia ogólnych zaleceń dotyczących sposobów ograniczania ekspansji ogniska krwotocznego. Dlatego też klinicytom pozostaje uzasadnione postępowanie, mające na celu normalizację parametrów krzepnięcia z użyciem siarczanu protaminy. Mała dawka heparyny stosowana w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich nie wydaje się pociągać za sobą ryzyka narastania zmian krwotocznych.⁴⁷

W przypadku pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym rozważano stosowanie różnych metod leczenia hemostatycznego. Jednak jak dotąd skuteczność większości z nich nie była oceniana w większych badaniach klinicznych.^{23,48-50} Szczególnie obiecującym lekiem wydawał się czynnik rFVIIa. W fazie 2b badania z udziałem 399 pacjentów autorzy tego doniesienia wykazali jego korzystny wpływ na znaczne ograniczenie ekspansji ogniska krwotocznego, poprawę wyników funkcjonalnych i zmniejszenie śmiertelności, mimo że w grupie otrzymującej największą dawkę leku 160 µg/kg obserwowano istotnie większą liczbę tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych.⁵ W fazie III badania FAST (Factor seven for Acute hemorrhagic Stroke Trial), w której wzięło udział 816 pacjentów, badani otrzymywali czynnik rFVIIa w dawce 20 lub 80 µg/kg albo placebo.⁵¹ Wyniki badania potwierdziły skuteczność leku w hamowaniu rozprzestrzeniania się zmian krwotocznych, jednak efekt ten nie miał odzwierciedlenia klinicznego zarówno w zakresie wyników funkcjonalnych pacjentów, jak i śmiertelności. Na podstawie analizy post hoc autorzy niniejszego opracowania wykazali, że ograniczając badaną populację pacjentów do chorych z ogniskiem krwotocznym śródmózgowym o objętości <60 ml i dokomorowym <5 ml, w wieku <70 lat, u których leczenie wdrożono w ciągu 2,5 godziny od zachorowania, można było uzyskać korzystne wyniki funkcjonalne nie tylko w badaniu FAST, ale też w fazie 2b zbierania danych.⁵² Innym wyjaśnieniem braku dowodu na kliniczną skuteczność leku może być fakt, że różnica dotycząca ograniczenia narastania ogniska krwotocznego pomiędzy grupami leczonych pacjentów była po prostu zbyt mała, żeby mogła przekładać się na wynik kliniczny. Te różnice dotyczące objętości krwiaka w badaniach rFVIIa-ICH-2b i FAST wahają się w zakresie od 2 do 5 ml, podobnie jak w badaniach dotyczących różnych metod leczenia, takich jak INTERACT i CHANT (Cerebral Hematoma And NXY Treatment trial, zobacz dalej), w których również nie wykazano korzyści związanych z wynikiem końcowym terapii. Poza tym znaczenie może mieć również większy próg bezwzględnej objętości ogniska krwotocznego, sugerowanej jako 60 do 80 ml, powyżej której po-

prawa kliniczna pacjenta jest mało prawdopodobna.^{2,53} Wyniki tych badań wskazują na konieczność przeprowadzenia kolejnych badań na temat skuteczności czynnika rFVIIa z uwzględnieniem dokładniejszych kryteriów włączenia, związanych z oknem czasowym, objętością zmian krwotocznych śródmózgowych (i dokomorowych) oraz wieku pacjentów.

Przyszłe strategie postępowania

Niestety, w badaniach kontrolowanych praktycznie żadna „klasyczna” metoda postępowania w przypadku krwotoku śródmózgowego nie okazała się korzystna pod względem wyniku końcowego leczenia, co było prawdopodobnie spowodowane zarówno czynnikami związanymi z chorobą, jak i z metodą badania. Możliwe jest też, że wartość krytyczna dotycząca ograniczenia ekspansji ogniska krwotocznego, konieczna do przełożenia na wynik końcowy nie została jak dotąd osiągnięta, bądź też długoterminowe powikłania samoistnego krwotoku śródmózgowego maskowały początkowy wynik leczenia. Obecne metody terapeutyczne mogłyby również być swego rodzaju mieczem obosiecznym. Interwencja chirurgiczna może prowadzić do zmniejszenia ogniska krwotocznego, ale też powodować dekompresję tkanki mózgu i przez to nasilać krwawienie. Postępowanie zachowawcze, jak stosowanie środków hemostatycznych, mogłoby zahamować krwawienie, ale również powodować zaburzenia krążenia. Dlatego zachowanie właściwej równowagi i być może połączenie aktualnych metod leczenia, jak również ocena przyszłych, alternatywnych strategii terapeutycznych wydaje się sprawą pilną. Poniżej podsumowano kilka ważnych elementów docelowych leczenia.

Jako metodę leczenia chirurgicznego zwłaszcza u chorych z głęboko zlokalizowanym ogniskiem krwotocznym, zaproponowano połączenie minimalnie inwazyjnej techniki stereotaktycznej aspiracji krwiaka i rozpuszczanie skrzepliny przy użyciu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA). Badanie z udziałem 15 (ściśle wyselekcjonowanych) pacjentów, u których zastosowano tę metodę, wykazało zmniejszenie objętości krwiaka śródmózgowego, bez nasilenia obrzęku wokół zmiany, którego często się obawiano.⁵⁴ Skuteczność takiego podejścia w uzyskiwaniu lepszych wyników końcowych leczenia jest aktualnie przedmiotem badania MISTIE (Minimally Invasive Stereotactic Surgery rt-PA for ICH Evacuation), w którym stosowana jest metoda stereotaktycznej aspiracji skrzepliny (przeprowadzanej 6 godzin po jej stabilizacji) z użyciem różnych dawek rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu w ciągu pierwszych 72 godzin od zachorowania.⁵⁴ Chociaż wczesne podanie rt-PA w przypadku samoistnego krwotoku śródmózgowego będzie interesującą kwestią pod kątem ograniczenia ekspansji krwiaka, postępowanie to może być niezbyt dobrą metodą ograniczenia ekspansji zmian krwotocznych, ponieważ ma ono na celu jedynie ewakuację krwiaka, a nie eliminację źródła krwawienia. Bardziej obiecujące w tym aspekcie mogłoby być połączenie metod chirurgicznych z zastosowaniem leków he-

mostatycznych, takich jak rFVIIa, zwłaszcza biorąc pod uwagę częste nawroty krwawienia u chorych poddanych leczeniu operacyjnemu w bardzo wczesnym okresie choroby.²⁸

W przypadku metod leczenia zachowawczego, wyniki badań INTERACT i być może też ATACH zachęcają do dalszych prac na temat sposobów kontroli ciśnienia krwi u chorych z krwotokiem śródmózgowym. Obecnie prowadzone jest badanie ACCELERATE (ocena skuteczności klewidypiny podawanej drogą dożylną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i krwotokiem śródmózgowym), mające na celu ocenę korzyści wynikających z dożylnego stosowania szybko- i krótko działającej klewidypiny o działaniu hipotensyjnym u chorych w ostrej fazie samoistnego krwotoku śródmózgowego.⁵⁵ Jeśli chodzi o środki o działaniu neuroprotekcijnym, to chociaż wiele z nich okazało się nieskutecznych u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, inaczej mogłoby być w przypadku krwotoku, a wnioski wyciągnięte z dotychczasowych niepowodzeń związanych z metodą badania mogłyby pomóc z większym sukcesem wykorzystać działanie tych leków u pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym. Wyniki badania oceniającego skuteczność wmiatacza wolnych rodników o nazwie NXY-509, której nie dowiedziano w udarze niedokrwiennym mózgu, wykazały bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leku u chorych z samoistnym krwotokiem śródmózgowym, podawanego w ciągu 6 godzin od zachorowania, ale nie wykazały poprawy w zakresie wyników końcowych leczenia.⁵⁶ Spośród innych kandydatów, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej mogłyby odgrywać istotną rolę w rozwoju samoistnego krwotoku śródmózgowego i ekspansji zmian krwotocznych.¹² Wyniki badań prowadzonych na modelu mysim wykazały, że hamowanie metaloproteinazy 9 za pomocą inhibitora GM6001 o szerokim spektrum działania, miało korzystny wpływ, między innymi w zakresie zmniejszenia rozległości uszkodzenia mózgu i poprawy końcowych wyników funkcjonalnych leczenia.⁵⁷ Dlatego stosowanie inhibitorów metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej mogłoby być obiecującą strategią postępowania, jeśli wyniki badań potwierdziłyby bezpieczeństwo i możliwość ich wykorzystania u ludzi. Ze względu na fakt, że problem ten nie jest w pełni wyjaśniony i prawdopodobnie stanowi kwestię odległej przyszłości, należy dążyć do rozwoju innych metod endogennego zahamowania działania metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Substancje będące już w użyciu klinicznym z innych wskazań i w związku z tym potencjalnie dostępne do zastosowania u pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym okazały się skuteczne jako środki neuroprotekcyjne, ograniczające ekspansję zmian krwotocznych na eksperymentalnym modelu zwierzęcym krwotoku śródmózgowego w badaniach prowadzonych przez grupę badaczy z Korei Południowej. Należą do nich erythropoetyna,⁵⁸ kwas walproinowy o działaniu przeciwdrgawkowym⁵⁹ i memantina, będąca antagonistą receptora dla NMDA.⁶⁰ Nieselektywna metoda neuroprotekcji, jaką jest hipotermia, mogłaby mieć korzystny wpływ na uszkodzenie bariery krew-mózg, dysfunkcję mitochondriów, stopień zużycia tlenu przez komórki mózgu, depolaryzację

blon komórkowych w okolicy penumbry, zjawisko ekscytotoksyczności i rozwój obrzęku wokół ogniska krwotocznego. Niektóre z tych czynników prawdopodobnie odgrywają rolę w patofizjologii narastania zmian krwotocznych mózgu. Skuteczność hipotermii u chorych z samoistnym krwotokiem śródmózgowym jako metody izolowanej lub stosowanej w połączeniu z hemikranięktomią dekompresyjną, jest aktualnie przedmiotem badania prowadzonego przez Kollmara i wsp. (Kollmar R, German Neuro Critical Care Society Annual Meeting 2008, Leipzig, korespondencja własna).

Podsumowanie

Wtórne rozprzestrzenianie się ogniska krwotocznego u pacjentów z samoistnym krwotokiem śródmózgowym jest częstym, wczesnym i bardzo istotnym powikłaniem tej poważnej choroby i wymaga szybkiej interwencji. Chociaż zidentyfikowano niektóre czynniki predykcyjne ekspansji ogniska krwotocznego, nie zawsze są one dostępnym celem leczenia. Niestety, jak dotąd wszystkie metody ograniczania rozprzestrzeniania się krwiaka oceniane w badaniach kontrolowanych zawiodły pod względem poprawy wyników końcowych leczenia. Biorąc pod uwagę dostępne wyniki badań i wiedzę na temat patofizjologii, nadal uzasadnione jest postępowanie według aktualnych wytycznych, obejmujące szybkie odwracanie działania stosowanych uprzednio antykoagulantów, ostrożne obniżanie podwyższonego ciśnienia skurczowego krwi, dążenie do osiągnięcia homeostazy funkcji życiowych i metabolizmu oraz ustalenie strategii leczenia interdyscyplinarnego w porozumieniu z neurochirurgiem. Przede wszystkim jednak, najważniejsze jest tworzenie, prowadzenie lub randomizowanie pacjentów do zajmujących się tym problemem badań kontrolowanych.

Konflikt interesów

T.S. otrzymał honorarium konsultanta od Medicines Company (Stany Zjednoczone), honorarium konsultanta i wykładowcy od Novo Nordisk (Dania) i grant naukowy oraz honorarium wykładowcy od Octapharma (Szwajcaria).

Tłumaczenie oryginalnej angielskojęzycznej wersji artykułu ze *Stroke* 2010; 41: 402-409, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diring M, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006; 66: 1175-1181.
- Tuhrim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999; 27: 617-621.
- Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004; 63: 461-467.

- Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldnier J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997; 28: 1-5.
- Mayer S, Brun N, Broderick J, Davis S, Diring M, Skolnick B, Steiner T, for the Europe/Australasia NovoSeven ICH Trial Investigators. Recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005; 352: 777-785.
- Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 391-399.
- Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology*. 2009; 72: 1397-1402.
- Xi G. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and therapy. *Neurocrit Care*. 2004; 1: 5-18.
- Kim-Han JS, Kopp SJ, Dugan LL, Diring M. Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006; 37: 2457-2462.
- Sansing LH, Kaznatcheeva EA, Perkins CJ, Komaroff E, Gutman FB, Newman GC. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment. *J Neurosurg*. 2003; 98: 985-992.
- Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, Davalos A. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005; 36: 86-91.
- Alvarez-Sabin J, Delgado P, Abilleira S, Molina CA, Arenillas J, Ribo M, Santamarina E, Quintana M, Monasterio J, Montaner J. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke*. 2004; 35: 1316-1322.
- Wang J, Tsirka SE. Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage. *Brain*. 2005; 128: 1622-1633.
- Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009; 40: 2398-2401.
- Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, Garcia RC, Ansell JE, Mayer S, Norrving B, Rosand J, Steiner T, Wijdik E, Yamaguchi T, Yasaka M. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 82-92.
- Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology*. 2000; 55: 947-951.
- Ederies A, Demchuk A, Chia T, Gladstone DJ, Dowlatshahi D, Bendavid G, Wong K, Symons SP, Aviv RI. Postcontrast ct extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. *Stroke*. 2009; 40: 1672-1676.
- Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldnier J, Broderick JP. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002; 33: 2636-2641.
- Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldnier J, Broderick JP. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002; 33: 2631-2635.
- Jauch EC, Lindsell CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, Broderick J, Pancioli A, Brott T. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006; 37: 2061-2065.
- Broderick JP, Diring M, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, Skolnick BE, Davis SM. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*. 2007; 38: 1072-1075.
- Delgado P, Alvarez-Sabin J, Abilleira S, Santamarina E, Purroy F, Arenillas JF, Molina CA, Fernandez-Cadenas I, Rosell A, Montaner J. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006; 67: 94-98.
- Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, Tanaka R. Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control. *J Neurosurg*. 2007; 106: 250-254.
- Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on ct angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007; 68: 889-894.
- Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Goldstein JN, Rosand J, Oleinik A, Lev MH, Gonzalez RG, Romero JM. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke*. 2009; 40: 2994-3000.

26. Flaherty AW, Jauch E. The spot sign for predicting and treating ICH growth study (STOP-IT). Available at: www.stopitstudy.org. Accessed September 15, 2009.
27. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical Treatment For Intracerebral Hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51: 1359–1363.
28. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001; 56: 1294–1299.
29. NINDS ICH Workshop Participants. Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage. Report from a National Institute of Neurologic Disorders and Stroke workshop. *Stroke*. 2005; 36: e23–e41.
30. Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13: 169–174.
31. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Korner E, Kleinert G, Hanusch S. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg*. 1989; 70: 530–535.
32. Cho DY, Chen CC, Lee WY, Lee HC, Ho LH. A new modified intracerebral hemorrhage score for treatment decisions in basal ganglia hemorrhage—a randomized trial. *Crit Care Med*. 2008; 36: 2151–2156.
33. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 4: CD000200.
34. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the Minimally-Invasive Surgery plus rtPA for Intracerebral hemorrhage Evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008; 105: 147–151.
35. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*. 2004; 35: 1364–1367.
36. Lim JK, Hwang HS, Cho BM, Lee HK, Ahn SK, Oh SM, Choi SK. Multivariate analysis of risk factors of hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol*. 2008; 69: 40–45; discussion 45.
37. Qureshi AI, ATACH investigators. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH). *Crit Care Med*. In press.
38. Koch S, Romano JG, Forteza AM, Otero CM, Rabinstein AA. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. *Neurocrit Care*. 2008; 8: 316–321.
39. Diedler J, Sykora M, Rupp A, Poli S, Karpel-Massler G, Sakowitz OW, Steiner T. Impaired cerebral vasomotor activity in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009; 40: 815–819.
40. Broderick JP, Connolly ES, Feldman E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern LB, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. 2007 update. A guideline from the American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007; 38: e391–413.
41. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage—part 1: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22: 294–316.
42. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007; 68: 116–121.
43. Filibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004; 63: 1059–1064.
44. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995; 26: 1471–1477.
45. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 880–884.
46. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002; 108: 25–30.
47. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54: 466–467.
48. Piriayat P, Morgenstern LB, Yawn D, Hall CE, Grotta JC. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with e-aminocaproic acid—a pilot study. *Neurocrit Care*. 2004; 1: 47–51.
49. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 2: CD001245.
50. Vujkovic B, Sabovic M. Treatment of subdural and intracerebral haematomas in a haemodialysis patient with tranexamic acid. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 107–109.
51. Mayer S, Brun N, Broderick J, Davis S, Diring M, Skolnick B, Steiner T, for the FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2127–2137.
52. Mayer SA, Davis SM, Skolnick BE, Brun NC, Begtrup K, Broderick JP, Diring M, Steiner T. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke*. 2009; 3: 833–840.
53. Broderick J, Brott T, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993; 24: 987–993.
54. Carhuapoma JR, Barrett RJ, Keyl PM, Hanley DF, Johnson RR. Stereotactic aspiration-thrombolysis of intracerebral hemorrhage and its impact on perihematoma brain edema. *Neurocrit Care*. 2008; 8: 322–329.
55. The Medicines Company. Clevidipine in the treatment of patients with acute hypertension and intracerebral hemorrhage (ACCELERATE). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00666328>. Accessed March 16, 2009.
56. Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta JC, Ashwood TJ, Hardemark HG, Svensson HH, Rodichok L, Wasiewski WW, Ahlberg G. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT trial. *Stroke*. 2007; 38: 2262–2269.
57. Wang J, Tsirka SE. Tuftsin fragment 1–3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005; 36: 613–618.
58. Lee ST, Chu K, Sinn DI, Jung KH, Kim EH, Kim SJ, Kim JM, Ko SY, Kim M, Roh JK. Erythropoietin reduces perihematoma inflammation and cell death with eNOS and stat3 activations in experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurochem*. 2006; 96: 1728–1739.
59. Sinn DI, Kim SJ, Chu K, Jung KH, Lee ST, Song EC, Kim JM, Park DK, Kim M, Roh JK. Valproic acid-mediated neuroprotection in intracerebral hemorrhage via histone deacetylase inhibition and transcriptional activation. *Neurobiol Dis*. 2007; 26: 464–472.
60. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim J, Kim EH, Kim SJ, Sinn DI, Ko SY, Kim M, Roh JK. Memantine reduces hematoma expansion in experimental intracerebral hemorrhage, resulting in functional improvement. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006; 26: 536–544.
61. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, Symons SP. CT angiography „spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007; 38: 1257–1262.
62. Barras C, Christensen S, MacGregor L, Tress B, Collins M, Skolnick BE, Davis S, Broderick J, Diring M, Steiner T, Davis S. Density and shape as ct predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*. 2009; 40: 1325–1331.